

NICERGOLIN PREPARATION FOR TRANSCUTANEOUS ABSORPTION

Patent number: JP5025046
Publication date: 1993-02-02
Inventor: KOBAYASHI YUKIO; OSAWA TAKASHI; IKEDA KATSUMI; HARADA MITSUKUNI; SUGAYA YOSHIYO
Applicant: TANABE SEIYAKU CO
Classification:
- **International:** A61K9/00; A61K9/06; A61K9/08; A61K9/70; A61K31/48;
A61K47/10; A61K47/12; A61K47/16; A61K47/20;
A61K47/26
- **European:**
Application number: JP19910271676 19910718
Priority number(s): JP19910271676 19910718

Abstract of JP5025046

PURPOSE: To provide a transcutaneous absorption preparation of nicergolin having excellent releasability, absorptivity and durability of nicergolin, capable of keeping the nicergolin concentration in blood at an extremely stable level and usable for the administration to a patient of sequela of cerebral infarction, etc. **CONSTITUTION:** The objective nicergolin preparation for transcutaneous absorption having excellent actions and effects mentioned above can be produced by compounding about 0.01-50% (preferably about 0.1-20%) of nicergolin [(+)-10-methoxy-1,6-dimethylergoline-8beta-methanol 5-bromonicotinate] having excellent effect on improving hypobulia and emotional disorder caused by cerebral infarction sequela, cerebral hemorrhage sequela and cerebrovascular arteriosclerosis and adding about 0.1-50% (preferably about 0.1-10%) of one or more absorbefacients selected preferably from alcohols, ureas, pyrrolidone derivative, menthol, 1-dodecylazacycloheptan-2-one, cyclodextrin and calcium thioglycolate.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

150
P2, 18.7.21

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-25046

(43)公開日 平成5年(1993)2月2日

(51)Int.Cl ⁵	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/48	AAM	7252-4C		
9/00	V	7329-4C		
9/06	G	7329-4C		
9/08	M	7329-4C		
9/70	3 6 3	7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全7頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平3-271676	(71)出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22)出願日	平成3年(1991)7月18日	(72)発明者	小林 征雄 京都府京都市左京区南禅寺下河原町1番地
		(72)発明者	大澤 孝 大阪府豊中市上新田1-24-F406
		(72)発明者	池田 克己 大阪府大阪市淀川区加島3丁目13番31号
		(72)発明者	原田 充訓 大阪府大阪市西区北堀江4丁目12番10号 グランドメゾン長堀1014号室
		(74)代理人	弁理士 中嶋 正二
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ニセルゴリン経皮吸収製剤

(57)【要約】

【構成】 油脂性基剤や乳剤性基剤等の基剤中に有効成分としてニセルゴリンと共に吸収促進剤として炭素数20以下の一価又は二価アルコール、炭素数6~20の脂肪酸、脂肪酸と低級アルコールとのエステル、メントール、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン、尿素類などが配合された経皮吸収製剤。この製剤は、軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、パップ剤、プラスチック剤、パッチ剤、ゲル剤、硬膏剤、テープ剤などの種々の形態で用いることが出来る。

【効果】 本経皮吸収製剤は、ニセルゴリンの放出性、吸収性および持続性に優れた作用効果を奏し、例えば経口投与と同等の血中濃度が長時間持続する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 経皮吸収製剤の基剤中に有効成分としてニセルゴリンを含有し、更に吸収促進剤が配合された経皮吸収製剤。

【請求項2】 吸収促進剤がアルコール類、尿素類、ピロリドン誘導体、メントール、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ニセルゴリンを有効成分として含有してなる新規経皮吸収製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ニセルゴリン【化学名：(+) - 10-メトキシ-1、6-ジメチルエルゴリン-8 β -メタノール 5-ブロモニコチンネート】は、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症に伴う意欲低下、情緒障害の改善などに著効を示す有用な医薬化合物であるが、この化合物の経皮吸収製剤は、これまで知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、ニセルゴリンを極めて安定した血中濃度で、上記疾患の患者に投与し得る優れた経皮吸収製剤を提供しようとするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は、経皮吸収製剤の基剤中に有効成分としてニセルゴリンを含有し、更に吸収促進剤が配合された経皮吸収製剤である。

【0005】 本発明において、経皮吸収製剤としての形態は特に限定されず、例えば軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、リニメント剤、パップ剤、プラスター剤、パッチ剤、ゲル剤、硬膏剤、テープ剤等の種々の形態とすることができます。本発明の製剤において、有効成分であるニセルゴリンは遊離のものであってもよく、また塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸付加塩や、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩などの有機酸付加塩であってもよい。本発明の製剤において、有効成分であるニセルゴリンは、剤型や基剤成分などによっても若干変動するが、製剤中に約0.01~50%、好ましくは約0.1~20%、とりわけ約1~5%となるよう配合されているのが好ましい。

【0006】 また、吸収促進剤としては、通常、経皮吸収製剤に使用されるものであればよく、特に限定されないが、例えばアルコール類、尿素類、ピロリドン誘導体、メントール、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウムメントールなどが好ましい。アルコール類としては炭素数20以下の一価アルコールがあげられ、具体例と

しては例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ヘプチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カプリルアルコールノニルアルコール、デシルアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリストルアルコール、ペントデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘptaデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコールなどがあげられる。これらの内、とりわけエチルアルコール、オクチルアルコール、ノニルアルコール、ラウリルアルコール、オレイルアルコールなどが好ましい。

【0007】 また、尿素類としては、例えば尿素、チオ尿素などがあげられ、更に、ピロリドン誘導体としては、例えば2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、5-メチル-2-ピロリドン、1-エチルピロリドンなどがあげられる。この内、尿素、1-メチル-2-ピロリドンが好ましい。またエイソン（化学名：1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン）やメントールも吸収促進剤としては好ましいものであり、例えばメントールは吸収促進作用以外にも鎮痛性、局所麻酔性、および止痒性などの好ましい性質を有するものであるが、天然のペパーミントまたは他のミントオイルから得られたものであっても、或いは合成的に調製されたものであっても、好適に使用することができる。上記の内、本発明の製剤においては比較的炭素数の小さいアルコール類、メントール、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン及び尿素を単独で、或いは2種以上を組合せたものが吸収促進剤として最も好ましい。

【0008】 更に、基剤と吸収促進剤の関係を考慮した場合には、基剤が水または水を含む場合には吸収促進剤はエイソン、アルコール、メントールまたはメントールとアルコールもしくは尿素の併用が良く、また基剤が多価アルコールなどの非水系基剤の場合には、メントール、エイソンまたはアルコールが好ましい。これらの吸収促進剤は上記組合せ以外にも、適宜組合せて使用することができる。

【0009】 吸収促進剤の配合量は用いる基剤や剤型によって若干変動するが、本発明においては概ね製剤中に約0.1~50%、好ましくは約0.1~10%、とりわけ約1~5%となるよう配合されているのが好ましい。本発明の製剤において、ニセルゴリンを含有する基剤としてはこの技術分野において常用されるものであればよく、特に限定されない。例えば、本発明の経皮吸収製剤を軟膏剤あるいはクリーム剤とする場合には、基剤としては油脂性基剤、乳剤性基剤を用いることができる。

【0010】油脂性基剤としては炭化水素、高級アルコール、グリコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、植物油、動物油などを使用することができる。具体的には、炭化水素としては例えば炭素数12～32の炭化水素があげられ、具体的には種々の炭化水素の混合物である流動パラフィン、分枝状パラフィン（商品名、アイソパー）、固形パラフィン、白色ワセリンなどがあげられるが、この内、流動パラフィン、白色ワセリンなどが好ましい。高級アルコールとしては例えば炭素数12～30のアルコールがあげられ、具体的には例えばラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルアルコール、メリシルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどがあげられる。これらの内、セチルアルコール、ステアリルアルコール、プロピレンリコールなどが好ましい。

【0011】グリコール類としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1、3-ブタンジオール、ポリエチレングリコールなどがあげられ、ポリエチレングリコール、1、3-ブタンジオールが好ましい。また、ポリエチレングリコールを主成分とする基剤、例えばマクロゴール400の如き低重合度のポリエチレングリコールとマクロゴール4000の如き高重合度のポリエチレングリコールを適当な比率で混合したものも軟膏基剤として好適に使用することができる。高級脂肪酸としては、例えば炭素数6～32の飽和または不飽和脂肪酸があげられ、具体的には例えばカプロン酸、エナント酸、カブリル酸、ペラルゴン酸、カブリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、バルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカン酸、アラキニ酸、アラキニ酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、メリシン酸、ラクセル酸、エライジン酸、ブラシジン酸などがあげられる。これらの内、ミリスチン酸、オレイン酸などが好ましい。高級脂肪酸エステルとしては例えば（A）炭素数10～32の脂肪酸と炭素数14～32の脂肪族一価アルコールとのエステル、（B）炭素数10～22の飽和ないし不飽和脂肪酸とグリセリンとのエステルまたはそれらの水素添加物があげられ、具体的には例えば（A）としてバルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセリル、ラクセル酸ラクセリルなどの脂肪酸エステル、ラノリン、蜜蠟、鯨蠟、セラック蠟などの動物由来の天然蠟、カルナウバ蠟、カンデリラ蠟の如き植物由来の天然蠟があげられる。

【0012】また（B）としてグリセリルモノラウリレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレート、グリセリルジラウリレート、グリセリルジミリスチレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウリレート、グリセリルトリミリスチレート、グリセリルトリステアレートなどがあげられる。これらの内、グリセリルモノラウリレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノオレートが好ましい。植物油としては、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、ヘントウ油、サフラワー油、綿実油、テレピン油、またはこれらに水素添加した植物油脂類があげられる。これらの内、ヒマシ油、オリーブ油、綿実油などが好ましい。更に、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等の動物油、ラノリンおよびその誘導体も軟膏基剤として好適に使用することができる。これらの基剤は1種以上を混合して用いることもできる。

【0013】なお上記油脂性基剤のうち、アルコール類の一部は吸収促進剤としても使用することができるものであるが、かかるアルコールを基剤として使用する場合には吸収促進剤を特に添加する必要はない。

【0014】更に、乳剤性基剤としては、O/W型基剤、W/O型基剤、懸濁性基剤があげられる。O/W型基剤としては、界面活性剤の存在もしくは非存在下にラノリン、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、ワセリン、シリコン油、流動パラフィン、グリセリルモノステアレートなどの成分を水相中に乳化・分散せしめた所謂クリームと称されるものがあげられ、またW/O型基剤としてはワセリン、高級脂肪族アルコール、流動パラフィンなどの成分に、親水基をあまり持たない非イオン性界面活性剤の存在下に水を加えて乳化・分散せしめたものがあげられる。更に懸濁性基剤としては、水にデンプン、グリセリン、高粘度カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマーなどの懸濁化剤を加えてゲル状にした水性基剤があげられる。本発明の製剤においては、基剤に水を含む剤型、例えば水を含有する液剤、ローション剤、バップ剤、軟膏剤においては、W/O型もしくはO/W型乳剤基剤を使用したものなどがとりわけ好適である。

【0015】本発明の製剤をローションとする場合には、懸濁型ローション、乳剤型ローション、溶液型ローションのいずれのタイプのローションであってもよく、懸濁型ローションの基剤としては、ゴム類、セルロース類、粘土類などの懸濁剤と水の混合物があげられ、ゴム類としては例えばアルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ベクチン、トラガントゴムなどがあげられ、セルロース類としては例えばメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルデンプンなどがあげられる。また粘土類としては例えばペントナイト、ピーガムHVなどがあげられる。更に乳剤型ローションとしては水と脂肪酸、高級アルコールなどの油性物質を乳化

させた基剤があげられ、溶液型ローションの基剤としては水やアルコールなどがあげられる。

【0016】また、リニメント剤の基剤としては、例えば、オリーブ油、ゴマ油、ヘントウ油、綿実油、テレピン油などの植物油類、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノール又はこれらと水の混合物などのアルコール類があげられ、パップ剤の基剤としては、ポリアクリル酸またはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドンなどの水溶性高分子もしくはその架橋体が用いられる。水溶性高分子架橋体としては、水溶性高分子をミョウバンなどの多価金属塩によって架橋せしめたもの、あるいは水溶性高分子に放射線照射のような物理的処理を施し架橋せしめたもの等があげられる。

【0017】更に、プラスター剤、パッチ剤、硬膏剤の場合には、支持体、弾性体、充填剤、粘着付与剤、剥離処理剤など、製剤を構成する各成分は、硬膏剤に常用されるものを好適に使用することが出来る。支持体としては例えば不織布などがあげられ、弾性体としては天然ゴム、SBR、ブチルゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ(メタ)アクリレート、ポリウレタン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体、アクリル酸、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合体、ジメチルポリシロキサン、ポリイソブレンゴム、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ゴム、スチレン-ブタジエンゴム、ポリイソブチレン、ブチルゴム等などがあげられる。これらの成分は1種以上を混合してもよく、更には必要に応じて粘着付与剤、軟化剤、老化防止剤などを配合することもできる。粘着付与剤としては、弾性体との相溶性がよいものがよく、例えばポリテルペン樹脂、ロジンもしくはそのエチル、フェノール樹脂などがあげられる。

【0018】本発明の経皮吸収製剤にはさらにパラオキシ安息香酸メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコールなどの保存剤の他、着香料なども添加することが出来る。これらの各基剤中には、目的に応じて、各種の乳化剤、分散剤、潤滑剤、pH調整剤、安定剤、防腐剤および懸濁剤などを含有させることもできる。pH調整剤としては製剤技術の分野で使用し得るものであれば、特に限定されないが例えば塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、シウ酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸、酒石酸などの有機酸あるいはこれらの塩があげられる。

【0019】本発明の製剤は、常法により製造することができ、例えば軟膏剤或いはクリーム剤は、それぞれの

剤型に応じて基剤原料を練合、乳化または懸濁せしめて基剤を製した後、ニセルゴリンおよび各種添加剤を加えて混合することにより製造することが出来、混合に際しては、スクリューミキサー、ホモミキサー、ニーダー、ロールミルなど通常この分野で使用する混合機を採用することができる。ローション剤は、例えば精製水に種々の基剤成分を添加して混合・かく拌した後、ニセルゴリンおよび添加剤を加えて混合し、所望に応じてろ過を行うことにより、実施することができる。

【0020】また、リニメント剤は、基剤にニセルゴリンを溶解し、更に所望の成分を加えて混合することにより実施することが出来る。パップ剤は、ニセルゴリン、基剤及び所望の添加物を混合し、加熱後冷却することにより製造することができる。また、プラスター剤、パッチ剤、硬膏剤は、溶液法や熱圧法などの常法により製造することができ、例えば熱圧式によるとときはニセルゴリンおよび各成分をロール機等で均一に練り合わせ、熱および圧を加えたキャレンダーを使用して離型紙上に均一の厚みとなるよう塗布して薬物含有層を形成し、これを支持体表面に積層、密着させることにより製することが出来る。

【0021】

【作用】

実験例1

予め前日に電気バリカンによって除毛処理しておいたウイスター系ラット(雄性、8~9週令)の腹部皮膚を剥離する。この皮膚をレセプター部には1/15Mのリン酸二水素カリウム溶液を滴たし、ジャケット部分には37°Cの恒温水を循環したフランツ型拡散セル(FDC-400、米国、クラウングラス社製)に装着する。ついで、皮膚の角質層側に、ニセルゴリンを1W/W%含む下記表1の各溶液剤1gを投与した後パラフィルムで覆い、8時間経過後、セルレセプター側の溶液中の検体濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、皮膚を透過した検体量を求めた。

【0022】結果は下記表1に示す通りである。なお、この実験で基剤として使用したマックイルベイン緩衝液(pH4)は、以下の処方により、調製した。

【処方】

0.5M 塩化ナトリウム	18.4%
0.1M リン酸水素二ナトリウム	19.3%
0.05M クエン酸	30.7%
水	31.6%

【0023】

【表1】

表1

No	基剤 (W/W%)	吸収促進剤 (W/W%)	透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	マックイルベイン 緩衝液 8.9	1-メントール 1.0	1184
2	マックイルベイン 緩衝液 6.9	1-メントール 1.0 エタノール 2.0	1580
3	マックイルベイン 緩衝液 7.9	1-メントール 1.0 尿素 1.0	1881
4	マックイルベイン 緩衝液 9.6	エイゾン 3	369
5	プロピレングリコール 8.9	1-メントール 1.0	496
6	プロピレングリコール 8.9	ラウリルアルコール 1.0	486
7	ポリエチレングリコール 9.6	エイゾン 3	421

【0024】

【実施例】

実施例1

ニセルゴリン 50 mg を 1-メントール 500 mg と共に pH 4.0 のマックイルベイン緩衝液 5 ml に溶解する。ついで、この溶液 0.8 ml を 直径 2.5 cm の円形に打ち抜いた不織布（日本パイリーン社製、ED-4150）に含浸させた後、直径 3 cm のアルミホイルを重ね、更に粘着剤を塗布した直径 6 cm のポリ塩化ビニ

ルフィルムで覆いパッチ剤を製した。このパッチ剤 3 枚を、前日に背部を除毛処理した日本白色系家兎（体重約 3.0 ~ 3.5 kg）の除毛部分に密着させて伸縮性包帯（シルキーテックス、東京衛材（株））で固定した。固定後、経時的に頸静脈から採血し、上記薬物の代謝物である 1-MMDL（化学名：1-O-メトキシ-1,6-ジメチルエルゴリン-8 β -メタノール）、1-OH MMDL（化学名：1-ヒドロキシメチル-1-O-メトキシ-6-メチルエルゴリン-8 β -メタノール）、M

DL (化学名: 10-メトキシ-6-メチルエルゴリソ-8 β -メタノール) の血漿中濃度をHPLC法により測定した。結果は図1に示す通りであった。

【0025】この結果から、血漿中に検出されたニセルゴリンの主代謝物である1-MMDL等が、ヒトでの経口投与時の血漿中濃度に匹敵し、薬理効果を発現するに充分な量が吸収されており、かつ24時間持続していることがわかる。

【0026】実施例2

ニセルゴリン50mgをミリスチン酸イソプロピル7.5gに均一に溶解し、更にエタノール2.5gを加えて溶解する。ついでこの溶液を用いて実施例1と同様に実施してパッチ剤を製した。

【0027】実施例3

ニセルゴリン100mgをプロビレングリコール10gに均一に溶解する。この溶液1gおよび1-メントール1gをプロビレングリコール8gに均一に混和する。ついでこの溶液を用いて実施例1と同様に実施してパッチ剤を製した。

【0028】実施例4

実施例3の1-メントールに代えてラウリルアルコール1gを使用する以外は実施例1と同様に実施することにより、パッチ剤を得た。

【0029】実施例5

ポリビニルアルコール〔ゴーセノールGL-50、ゴーセノールNL-05（いずれも商品名；日本合成化学社製）の等量混合物〕10gをマックイルペイン緩衝液（pH4.0）40gに加え、80°Cに加熱して均一に溶解する。冷却した後、この溶液3.3gにニセルゴリン50mg、プロビレングリコール1.5gおよび1-メントール0.25gを加えて均一に混和し、直径8cmのシャーレに流し込み一夜冷凍庫に放置し凍結させる。ついで冷蔵庫中に24時間静置してゲル化させた後、直径2.5cmの円形に打ち抜き直径3cmのアルミホイルと粘着剤をコーティングした直径6cmのポリ塩化ビニルフィルムを配して経皮用ゲル剤とする。

【0030】実施例6

ニセルゴリン100mgおよび1-メントール500mgをニカソール〔アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合体のエマルジョン、日本カーバイド工業製〕10gと均一に混合・溶解させた後、ポリ塩化ビニルフィルム上の均一に展延し、溶媒を留去して経皮用テープ剤を得た。

【0031】実施例7

ニセルゴリン50mgをプロビレングリコール3.5g

に加温溶解する。これに予め加温溶解しておいたラルリルアルコール0.5gとステアリルアルコール1gの混合物に添加し、加温下に混合する。ついでかく拌下に冷却することにより軟膏剤を製した。

【0032】実施例8

マックイルペイン緩衝液（pH4.0）70gにポリソルベートTO-10M〔化学名；モノオレイン酸PDE（20）ソルビタン、ニッコール社製〕5gを加え、80°Cに加熱して均一に溶解する。これに予め80°Cに加温溶解しておいたセチルアルコール10g、アミルアルコール10g、ソルビタンセスキオレート（ニッコール社製）5gおよびイソプロピルアルコール20gの混液に加え、更にニセルゴリン2gを加えた後、かく拌、混合する。ついで50°Cまで冷却した後1-メントール20gおよびエチルアルコール40gを加えて混合し、室温まで冷却することにより、O/W型の軟膏剤を得た。

【0033】実施例9

ニセルゴリン3gをミリスチン酸イソプロピル50g、モノステアリン酸グリセリル10gおよびエタノール50gに溶解して80°Cに加熱する。これを予め7.5°Cに加温したワセリン200gに混合した後、冷却することにより軟膏剤を得た。

【0034】実施例10

ニセルゴリン3gをミリスチン酸イソプロピル50g、モノステアリン酸グリセリル10gおよびエタノール50gに溶解して80°Cに加熱する。これに予め80°Cに加温したステアリルアルコール30gを加え、激しくかく拌しながら冷却することにより軟膏剤を得た。

【0035】実施例11

ニセルゴリン1gをマックイルペイン緩衝液（pH4.0）50gおよびエタノール30gに溶解する。これにハイビスワコ-104（カルボキシビニルポリマー、和光純薬製）2gを加え、更にメントール10gをよく分散させることにより親水性のゲル軟膏剤を得た。

【0036】

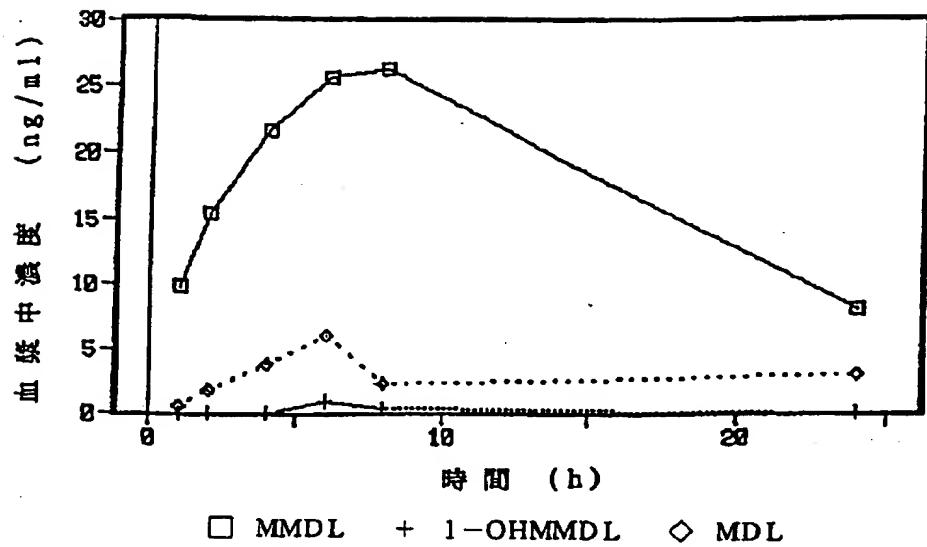
【発明の効果】本発明により得られる経皮吸収剤は、ニセルゴリンの放出性、吸収性および持続性に優れたものであって、極めて安定な血中濃度が得られるという優れた作用効果を奏するものである。

【0037】

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1で得られたパッチ剤を家兔に経皮投与した場合におけるニセルゴリンの血中代謝物濃度を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 6 4	7038-4C		
	3 6 6	7038-4C		
47/10	E	7329-4C		
47/12	E	7329-4C		
47/16	E	7329-4C		
47/20	E	7329-4C		
47/26	E	7329-4C		

(72) 発明者 菅谷 佳代
兵庫県伊丹市北本町1丁目110番1号